

Klinika za ginekologiju i porodništvo Opće bolnice Sveti Duh

NOVIJE SPOZNAJE U DIJAGNOSTICI, LIJEČENJU I PREVENCIJI RH IMUNIZACIJE

RECENT ADVANCES IN DIAGNOSIS, MANAGEMENT AND PREVENTION OF RH IMMUNISATION

Ratko Matijević, Mario Knežević

Izvorni rad

Ključne riječi: Rh imunizacija, dijagnostika, dopler, fetalna anemija, intrauterina intravaskularna transfuzija, prevencija

SAŽETAK. Rh imunizacija kroz hemolitičku bolest fetusa i novorođenčeta (HBFN) najčešći je uzrok fetalne anemije tijekom trudnoće. Amniocenteza je godinama korištena kao metoda probira kroz određivanje OD 450 uz pomoć Lileyeva dijagrama, no u novije je vrijeme zamijenjena neinvazivnim određivanjem maksimalne brzine protoka u središnjoj moždanoj arteriji fetusa. Napredak je postignut i u liječenju HBFN gdje je konzervativno liječenje zamijenjeno intrauterinom intravaskularnom fetalnom transfuzijom. Također, učinjene su brojne promjene u profilaksi bolesti, ponajviše kroz davanje profilaktičkih anti D imunoglobulina svim Rh negativnim trudnicama. Ta tri postupka smanjila su perinatalnu smrtnost i pobol vezan uz HBFN.

Original paper

Key words: Rh immunization, diagnosis, Doppler, fetal anemia, intrauterine intravascular transfusion, prevention

SUMMARY. Rh immunization and hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN) are one of the most common causes of fetal anemia in pregnancy. Traditionally used amniocentesis and determination of OD 450 using Liley diagram is nowadays replaced by measurements of the peak systolic velocity of the blood flow in the middle fetal cerebral artery. Further advances are obtained in the treatment of HDFN where conservative treatment is completely replaced by intrauterine intravascular blood transfusion. As well as that, there is a marked improvement obtained by adapting the prophylactic protocol, with the most important, administration of anti D immunoglobulin to all Rh negative women. These three procedures resulted in reduction of perinatal mortality and morbidity related to HDFN.

Uvod

Rh imunizacija jedna je od ozbiljnih komplikacija trudnoće. Unatoč tome što je početkom prošlog stoljeća bila jednim od vodećih uzroka perinatalnog mortaliteta, danas se rijetko susreće u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Prije uvođenja profilakse anti D imunoglobulinima učestalost Rh imunizacije bila je između 1–2% svih trudnoća s perinatalnim mortalitetom i do 50%.¹ Danas je točnu učestalost Rh imunizacije teško ustanoviti jer brojni lakši oblici bolesti ostaju neprepoznati, a govori se o oko 6–7 slučajeva na 1000 živorođene djece.² Teži oblici bolesti još su rjeđi s učestalosti oko 2 na 1000. Uz smanjenje učestalosti, posljedični perinatalni mortalitet i morbiditet su također u bitnijem padu, ponajviše zbog novih metoda dijagnostike i terapije te mjera prevencije. Njih posebno opisujemo u ovome radu.

Patofiziologija

Problem leži u pojavnosti različitih eritrocitnih antigena koji dovode do aktivacije imunog sustava te stvaranjem antitijela dovode do razgradnje fetalnih eritrocita sa svim posljedicama koje iz toga proizlaze. Najvažniji su antigeni CDE rhesus sustava i o njima će biti najviše govora u ovome tekstu jer su oni unatoč dobro razvijenim metodama prevencije i dalje najčešćim uzrokom bolesti. No svakako treba imati na umu i druge antigene od kojih je najvažniji Kell, a slijede J, K, Fya, i brojni

drugi. Liječenje i nove metode dijagnostike ne razlikuju se ovisno o tipu antigena koji je izazvao problem.

Ukoliko je trudnica Rh negativne krvne grupe, otac djeteta Rh pozitivne, te njihovo dijete također Rh pozitivne može doći do razvitka Rh imunizacije ili hemolitičke bolesti fetusa i/ili novorođenčeta (HBFN). Problem u prvoj trudnoći većinom ne postoji. Ukoliko je nakon bilo kojeg od mogućih perinatalnih događanja gdje postoji mogućnost miješanja krvi majke i ploda (porod, trauma, intervencije i slično), a kada nisu primijenjene mjere prevencije, došlo do senzibilizacije imunološkog sustava majke posljedica može biti HBFN. Inicijalno dolazi do produkcije imunoglobulina IgM klase, no taj je odgovor kratkoročan, a antitijela svojom veličinom ne prelaze fetoplacentarnu barijeru, te ona nisu značajna u patofiziologiji Rh imunizacije. Kasnije, kada ponovno dođe do ekspozicije RhD antigenu memorijski B limfociti stvaraju IgG protutijela koja prolaze fetoplacentarnu barijeru te dolazi do aglutinacije i agregacije eritrocita te do njihova raspadanja.

U trudnoći srednja vrijednosti hemoglobina ploda raste linearno od 100 g/L u 16. tjednu na 150 g/L u 40. tjednu uz standardnu devijaciju od 12 g/l.³ Sniženje za 2–4 SD upućuje na umjerenu, a više od 4 SD na tešku anemiju ploda. Suočen s anemijom, plod pokreće kompenzatorne mehanizme te se sukladno tome pojačava eritropoeza, prvo u okviru koštane srži, a zatim kako anemija progredira, dolazi do aktivacije ekstramedular-

nih žarišta. Ti su mehanizmi relativno kratkotrajno uspješni i s vremenom dolazi do njihova iscrpljenja koje se manifestira značajnijom fetalnom anemijom. Razina laktata se povećava u umbilikalnoj veni jer ih posteljica zbog anemije ne može adekvatno ukloniti te naposljetku dolazi do fetalnog hidropsa, a ukoliko se ne provede adekvatno liječenje dolazi do smrti ploda.

U dijagnostici bolesti prvo se pogoršanje stanja djeteta u okviru HBFN bolesti vidi po povećanju količine plodove vode – polyhydramniosu. Chitkara i sur.⁴ ističu polihidramnij kao vrlo rani znak napredovanja fetalne anemije te se količina plodove vode u modernom praćenju bolesti redovito provjerava na svakom pregledu i to u intervalima svaka dva tjedna. U tome periodu pažljivo se i ciljano traži postojanje fetalnog hidropsa koji ima vrlo važan, nažalost loš prognostički značaj. Na napredujuću fetalnu anemiju upućuje i povećanje srca u cijelosti ili desnog atrija, što ukazuje na prilagodbu fetalne cirkulacije na sve niže vrijednosti hemoglobina. Povećanje longitudinalnog promjera jetre kao i neproporcionalnost u pogledu opsega trbuha i glave, sljedeći su važni parametri po kojima prepoznavamo napredovanje bolesti. Do povećanja longitudinalnog promjera jetre dolazi prvenstveno zbog aktiviranja eritroblastotičnih žarišta. U slučajevima teške fetalne anemije povećava se promjer umbilikalne vene i to iznad 1cm, koje se javlja i prije pojave hidropičnih promjena na fetusu i ukazuje na potrebu transfuzijskog liječenja.⁵ No, Recce i sur.⁶ umanjuju senzitivnost navedenog parametra. Isto tako, kao znak koji se javlja prije hidropsa, možemo istaći splenomegaliju.⁷ Međutim, Nicolaides⁸ ističe kako je senzitivnost svih spomenutih mjerenja loša.

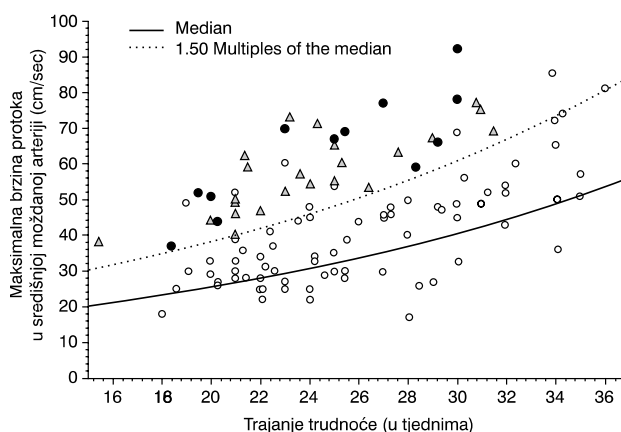
Dijagnostika

Određivanje protutijela i njihov titar u majčinoj cirkulaciji prvi je korak u dijagnostičkoj obradi slučaja Rh imunizacije. Koristi se indirektni Coombsov test. Izuzetno je značajno definiranje kritičnog titra, koji se definira kao vrijednost kod koje postoji značajan rizik razvoja fetalnog hidropsa uzrokovanog HBFN. Razina kritičnog titra nažalost još uvijek nije jasno definirana i kreće se između 1:16 i 1:32. U europskim zemljama te u Ujedinjenom Kraljevstvu kao mjera težine bolesti određuje se ukupna količina cirkulirajućih protutijela u odnosu na međunarodni standard što se izražava u međunarodnim jedinicama po mL (IU/mL). Ta se metoda pokazala boljom i preciznijom od određivanja samo titra no nažalost u nas još nije zaživjela u rutinskoj uporabi. Razina cirkulirajućih protutijela od 15 IU/mL se definira kao ona kod koje je potrebno učiniti invazivne dijagnostičke postupke.⁹

Do unatrag nekoliko godina težina bolesti i rizik posljedične fetalne anemije procjenjivao se određivanjem razine bilirubina u plodovoj vodi metodom optičke gustoće vala 450 nm, koja u normalnim trudnoćama opada nakon 20. tjedna. Kod trudnica s Rh imunizacijom ona raste zbog izraženog raspada fetalnih eritrocita. Godine 1961. Liley je definirao dijagram koji pokazuje promje-

nu razine bilirubina u plodovoj vodi te klasificira HBFN na lake, srednje teške i teške oblike bolesti, s rizikom intrauterine smrti poradi fetalne anemije. Dijagram je inicijalno definiran za trudnoće od 27. do 40. tjedna i pokazao se izuzetno korisnim i pouzdanim za procjenu težine bolesti. Napretkom perinatalne medicine pokazao se i osnovni nedostatak Lileyeva dijagrama, a to je bila njegova nemogućnost dijagnostike prije 27. tjedna. Shodno tome Queenan je 1994. godine modificirao Lileyev dijagram podijelivši ga na 4 zone (Rh negativni, nedeterminantni, Rh pozitivni te izloženi riziku od intrauterine smrti).¹⁰ Studije koje su nakon toga uslijedile, a koje su vrednovale dijagnostičku vrijednost Queenanove krivulje, pokazale su kako je ona prikladnija za kliničku uporabu u odnosu na Lileyev dijagram jer je imala bolju osjetljivost i specifičnost. Osnovni nedostatak navedenih metoda leži u njihovoj metodologiji. Uz to, svaki ulazak iglom u cilju dobivanja plodove vode koja se dalje analizira podiže rizik fetomaternalnog krvarenja i dodatne senzibilizacije.

Danas je »zlatni dijagnostički standard« u procjeni težine bolesti mjerenje maksimalne brzine protoka u središnjoj moždanoj arteriji ploda. Uvođenjem ove metode, određivanje OD450 i dijagnostičke amniocenteze izgubilo je na svojoj važnosti, no preporuke su takve da ipak oni centri koji nemaju dovoljno iskustva u određivanju maksimalne brzine protoka u središnjoj moždanoj arteriji, određuju razinu bilirubina u plodovoj vodi.¹¹ Studije na životinjama upućivale su na povišene vrijednosti brzine protoka krvi u moždanim krvnim žilama u slučajevima anemije. Razlozi se nalaze u smanjenju viskoznosti krvi i povećanju ejekcijske frakcije srca. Prvi rezultati istraživanja in vivo potvrdili su navedene rezultate dobivene na životinjama. Mari i sur.¹² objavili su da vrijednosti maksimalne brzine protoka u središnjoj moždanoj arteriji iznad 1.5 (engl. Multiples over median, MoM) puta za definiranu gestacijsku dob upućuju na prisutnu anemiju ploda sa stopom lažno pozitivnih mjerenja od oko 12 %. Vrijednosti brzina protoka u odnosu na trajanje trudnoće prikazane su na *grafikonu 1*.



Grafikon 1. Prikaz vrijednosti brzina protoka u odnosu na trajanje trudnoće (preuzeto iz¹²)

Graph 1. The image of the values of flow velocity in relation to gestational age (re-shaped from¹²)

Taj je rad kompletno promijenio moderne postupke dijagnostike HBFN te uveo navedena doplerska mjerenja u rutinsku kliničku praksu. Divakaran i sur.¹³ u okviru meta-analize studija koje vrednuju važnost ultrazvuka u detekciji fetalne anemije ističu kako je mjerenje maksimalne brzine protoka u središnjoj moždanoj arteriji metoda koja ima najveću metodološku vrijednost. Istraživači unutar *Diagnostic Amniocentesis or Non-invasive Doppler* studije usporedili su mjerenje maksimalne brzine protoka u središnjoj moždanoj arteriji s određivanjem delta OD450. U studiju je uključeno 125 trudnica u sklopu 10 referalnih centara. U 45% slučajeva nađena je teška anemija potvrđena kordocentezom. Određivanje maksimalne brzine protoka u središnjoj moždanoj arteriji imalo je senzitivnost od 88%, specifičnost od 82% i dijagnostičku točnost od 85%. Dakle, po tim rezultatima, doplerska mjerenja u usporedbi s dijagnostičkom amniocentezom poboljšavaju dijagnostičku točnost za 9%, a moguće je izbjeći veliki broj nepotrebnih invazivnih postupaka.¹⁴ Slično tome Pereira i sur.¹⁵ uspoređuju određivanje OD 450 s brzinama protoka u središnjoj moždanoj arteriji i svi podatci govore u korist doplerskih mjerenja. Osjetljivost doplera je 100%, specifičnost 91%, pozitivna prediktivna vrijednost 71%, a negativna prediktivna vrijednost 100%. Za usporedbu, iste vrijednosti za OD 450 su 80%, 78%, 44% i 95%.

U tehničkom smislu, mjerenje maksimalne brzine protoka u središnjoj moždanoj arteriji strogo je definirano. Vizualizira se krilo sfenoidne kosti, a zatim se uključi obojeni Doppler u svrhu preciznijeg lociranja središnje moždane arterije. Potrebno je da kut insonacije ultrazvučnog snopa bude što bliži nuli. Obično se mjerenja izvode na nivou žilnog segmenta koji je bliži sondi, iako stvarne razlike nema u odnosu na udaljeniji segment.¹⁶ Mjerenja se izvode u dijelu krvne žile na izlasku iz područja karotidnog sifona, jer mjerenja distalnih dijelova žile ne rezultiraju objektivnim nalazom zbog smanjene maksimalne brzine protoka. Potrebno je pregled učiniti u periodu kada u ploda nema srčanih akceleracija jer mogu dovesti do lažnih elevacija u mjerenju maksimalne brzine protoka, posebno u kasnom trećem trimestru.¹⁷ Mjerenja se mogu provoditi počevši od 18. tjedna trudnoće te se obično ponavljaju u intervalima od 1–2 tjedna. Kako se maksimalne brzine protoka kroz središnju moždanu arteriju povećavaju napredovanjem trudnoće, dobivena se vrijednost uspoređuje s standardima za gestacijsku dob. Nakon 35. tjedna trudnoće povećava se, kod mjerenja maksimalnih brzina protoka u središnjoj moždanoj arteriji, stopa lažno pozitivnih nalaza slično kao i kod ponavljanih transfuzija.¹⁸

Liječenje

U liječenju Rh imunizacije ranije primjenjivane metode konzervativnog liječenja poput plazmafereze i imunosupresivne terapije danas se više ne koriste; intrauterina transfuzija je osnovni oblik liječenja. Tu je metodu prvi primjenio Liley 1963. godine kao intraperitonealnu

transfuziju.¹⁹ Danas je takva intraperitonealna transfuzija gotovo u potpunosti zamijenjena direktnim pristupom odnosno intrauterinom intravaskularnom transfuzijom (IUIVT). Prednosti direktnog pristupa su brojne i značajne, posebno kod težih oblika bolesti kompliciranih hidropsom gdje je intraperitonealni pristup daleko manje uspješan.

Kod intraperitonealnog pristupa količinu krvi koju ćemo injicirati u fetalnu cirkulaciju određivali smo prema formuli: tjedni gestacije minus 20 puta 10. Precizniji se volumen dobije ukoliko se od hematokrita davaoca oduzme hematokrit primaoca te se dobiveni broj podijeli s ciljanom vrijednosti hematokrita koju želimo postići. Tako dobiveni broj pomnožimo s ultrazvučno izračunanom masom fetusa i fetoplacentarnim volumenom.²⁰

Kod IUIVT moramo imati na umu kako je plod prije transfuzije u relativnoj hipervolemiji, ali vrlo dobro kompenzira injicirani volumen zahvaljujući oslobađanju prostaglandina E koji dilatira krvne žile.²¹ Promjene koje nastaju zbog povišenja razine adultnog hemoglobina nakon transfuzije dobro se kompenziraju povećanjem parcijalnog tlaka kisika. Uvijek treba uzimati u obzir mogućnost pojave acidoze. Krv za IUIVT transfuziju posebno se priprema. Mora biti koncentrirana kako bi se smanjio volumen, koji može preopteretiti fetalnu cirkulaciju, a prenijelo što više krvnih stanica. Idealan hematokrit je između 75 i 85%. Krv se zrači gama zračenjem u dozi od 25 Gy kako bi se spriječila reakcija (engl. graft vs. host), a krv bi trebala biti što svježija, idealno sakupljena unutar 72 sata prije transfuzije. Neki centri prije IUIVT rade križne probe s majčinom krvi, kako bi se spriječila senzibilizacija novim antigenima, što se svakako preporuča te radi i u nas. Kako fetalna pokretljivost često predstavlja tehnički problem, pogotovo ako je posteljica smještena straga te se ne može pristupiti iglom insercijskom mjestu pupkovine, nego se ide na slobodni dio pupkovine, može se sedirati plod, no to nema jasne znanstvene osnove niti dokazane koristi. Mjesto inicijalnog uboda ovisi o sijelu posteljice kao i o položaju djeteta.

Igle koje koristimo pri zahvatu nešto su većeg promjera, jer zbog viskoznosti koncentrirane krvi sama transfuzija kroz tanke igle gotovo je nemoguća, tako da se koriste igle 18 G. U idealnim okolnostima iglom se ulazi u pupkovinu transplacentarno na mjestu njezine insercije. Dvojba između transfuzije u umbilikalnu venu ili umbilikalnu arteriju i dalje postoji. Bolje je činiti transfuziju u umbilikalnu arteriju, jer u slučaju incidenta druga arterija je još uvijek prohodna što osigurava nesmetan nastavak trudnoće; tako će transfudirana krv najprije dospjeti u posteljicu gdje će se oksigenirati i smanjiti kiselost. Ali, ulazak u umbilikalnu arteriju je s tehničkog aspekta puno teži, a i incidenti s pupkovinom su češći, tako da se i dalje velik broj liječnika odlučuje za transfuziju u umbilikalnu venu. Prije transfuzije uzima se uzorak za krvnu grupu, Rh faktor i Coombsov test te uzorak za određivanje fetalnog hemoglobina i fetalnog hematokrita. Te vrijednosti, zajedno s vrijednosti-

ma hemoglobina i hematokrita u krvi pripremljenoj za transfuziju, odredit će potreban volumen krvi koji daje plodu. Krv se injicira brzinom 5–10 ml/min uz povremenu kontrolu srčane akcije ploda. Ranije su se preporučivale sporije transfuzije (1–3 mL/min) jer su brže, uz skraćivanje trajanja zahvata, češće uzrokovale fetalne bradikardije. Danas se taj rizik smatra zanemarivim, a skraćivanje trajanja zahvata smanjuje učestalost drugih mogućih komplikacija pa se svakako preporuča.

Naravno, sve ovo ne može i ne smije biti uniformni recept kojega se treba slijepo držati pri izvođenju zahvata jer se u određenim slučajevima mogu pojaviti neočekivane komplikacije. Svaka bradikardija do svog oporavka zahtijeva privremeni prestanak transfuzije, a ukoliko je dugotrajna, može biti i indikacijom za porod. Kod svake IUIVT, prije samog zahvata, trudnici treba detaljno pojasniti zahvat i sve potencijalne komplikacije te uz informirani pristanak treba imati na umu da IUIVT može završiti hitnim carskim rezom. Tijekom transfuzije u svakom trenutku potrebno je jasno vidjeti položaj vrha igle u samoj krvnoj žili, a ispravan položaj dokazuje se turbulentnim protokom krvi koji se jasno vidi ultrazvukom. Cilj zahvata je postići hematokrit oko 45%. Zahvat se ponavlja kada se procijeni da je razgradnja fetalnog hemoglobina ponovno dovela do anemije, što se može pratiti opetovanim mjerenjima maksimalne brzine protoka u središnjoj moždanoj arteriji ili dok se ne postigne gestacijska dob koja »garantira« sigurno preživljavanje ploda bez posljedica vezanih uz prematuritet. Shodno tome, gestacijska dob poroda ploda s HBFN koji ima IUIVT ovisi od centra do centra i kreće se od 32 do 36 tjedana. U nas je to 34 tjedna i više. U planiranju ponavljanja zahvata u slučajevima težih oblika HBFN možemo se koristiti dobro poznatom stopom razgradnje hematokrita od oko 1% dnevno. U slučaju razvijenog hidropsa, ukoliko nismo u mogućnosti provesti IUIVT, može se učiniti intraperitonealna transfuzija. Tada je zahvat potrebno činiti češće, s manjom količinom transfudirane krvi, nakon prethodne evakuacije ascitesa.

Nakon jedne do dvije intrauterine transfuzije obično dolazi do regresije hidropičnih promjena ploda. Kamp i sur.²² ističu kako će se nakon izvođenja intrauterine intravaskularne transfuzije blagi do srednje teški hidrops povući u 65 % slučajeva, dok u slučajevima iznimno teških i opsežnih hidropičnih promjena do regresije dolazi u samo 39 % slučajeva.

Uspješnost intrauterine transfuzije, a time i liječenja težih oblika HBFN prvenstveno ovisi o iskustvu tima, sijelu posteljice i stanju fetusa te o gestacijskoj dobi postavljene dijagnoze. Stopa preživljenja je u novije vrijeme relativno dobra ukoliko ne postoji hidrops, kada je ona puno lošija. Objavljeni podatci govore o preživljenju od 40 do 100 %.²³ Iskustva Klinike za ginekologiju i porodništvo OB Sveti Duh u periodu od 1997. do 2003. na 23 žene s teškim oblikom HBFN (učestalost od 0.138%) usporediva su s drugim centrima fetalne terapije u svijetu. Prosječna gestacijska dob postavljanja dijagnoze bila je 22 tjedna. Najčešći oblik imunizacije

bio je anti D antitijelima nakon čega je slijedila kombinacija anti D i anti C te Kell imunizacija. Ukupno su izvedene 24 IUIVT, što je rezultiralo s 20 živorođene djece. Ukupni perinatalni mortalitet je bio 13 %.¹ Od tada pa do danas broj učinjenih transfuzija daleko je veći. Od 2002. godine kao mjera procjene težine HBFN počinje se isključivo koristiti mjerenje maksimalne brzine protoka krvi u središnjoj moždanoj arteriji ploda. Tako je u razdoblju od 2007. do danas učinjeno 24 IUIVT u kojih su indikacije za izvođenje IUIVT, kao i kasnije praćenje i procjena HBFN, determinirani upravo prema mjerenju maksimalne brzine protoka u središnjoj moždanoj arteriji. U svim slučajevima vrijednosti maksimalne brzine protoka u središnjoj moždanoj arteriji neposredno prije izvođenja IUIVT bile su iznad 1.5 MoM za definiranu gestacijsku dob. U 23 od 24 slučaja potvrđena je teška fetalna anemija (raspon fetalnog hemoglobina od 32 do 97 g/L, a hematokrita 14 do 24%) dok je samo u jednom slučaju uočena granična vrijednost fetalnog hemoglobina od 120 g/L uz pozitivan nalaz brzina protoka za anemiju. Nakon intrauterine transfuzije u svim slučajevima brzine protoka krvi u središnjoj moždanoj arteriji su se smanjile i normalizirale. Zanimljivo je spomenuti da je u trudnice s lažno pozitivnim nalazom na fetalnu anemiju nakon korekcije hemoglobina na 150 g/L i hematokrita te na 49% također došlo do normalizacije vrijednosti brzine protoka, koje su postale nakon tri tjedna ponovno patološke; s gestacijskom dobi od 36 tjedana smo se odlučili na porod i ponovno dobili lažno pozitivan nalaz na fetalnu anemiju. Mehanizam tog događanja i pojašnjenje nam je za sada nepoznato.

Budućnost liječenja Rh imunizacije temelji se na sve boljim rezultatima dijagnostike i terapije, posebno IUIVT, te na selektivnoj maternalnoj imunomodulaciji za što postoje optimistična predviđanja na osnovi animalnih modela.^{24,25}

Prevenција

Prevenција Rh imunizacije sastoji se u primjeni anti D imunoglobulina. Organizirana imunoprofilaksa započeta je u Ujedinjenom Kraljevstvu 1969. godine te je postigla izuzetne rezultate: broj teških oblika Rh imunizacije i HDFN smanjen je s 46/100 000 na svega 1.6/100 000 poroda 1990. godine.²⁶

Preporuke imunoprofilakse u svrhu prevencije Rh imunizacije objavljene od strane *Royal College of Obstetricians and Gynaecologist* Ujedinjenog Kraljevstva te *Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologist of Canada* su:^{27,28}

- Ukoliko RhD negativna majka rodi RhD pozitivno dijete, treba u roku od 72 sata dobiti 300 µg anti-D imunoglobulina. Veće su doze potrebne u slučajevima opsežnijeg fetomaternalnog krvarenja.
- Ukoliko nije ordinirana adekvatna profilaksa, a bila je indicirana, ima smisla dati istu dozu anti-D imunoglobulina i do 28 dana od potencijalno senzibilizirajućeg incidenta.

- Ako je majka RhD negativna te nosi dokazano RhD pozitivno dijete ili je krvna grupa djeteta nepoznata, u cilju profilakse majci se u 28. tjednu trudnoće daje 300 µg anti-D imunoglobulina.
- Svim trudnicama (i RhD negativnim i RhD pozitivnim) potrebno je, pri prvom posjetu liječniku kao i u 28. tjednu trudnoće, učiniti probir za aloantitijela u vidu indirektnog antiglobulinskog testa.
- U svim slučajevima kada je otac djeteta poznat, potrebno je ukoliko je majka djeteta RhD negativna, odrediti i Rh faktor oca, kako bi se izbjeglo nepotrebno davanje anti-D imunoglobulina tijekom trudnoće.
- Trudnice sa »slabim D« – Du pozitivne ne trebaju dobivati anti-D imunoglobulin
- Nakon pobačaja prije 12. tjedna trudnoće potrebno je nesenzibiliziranim RhD negativnim ženama ordinirati anti-D imunoglobulin u minimalnoj dozi od 120 µg, a ukoliko je do pobačaja došlo nakon 12. tjedna trudnoće, dozu anti-D imunoglobulina valja povisiti na 300 µg.
- U slučaju izvanmaterične trudnoće RhD negativne majke do 12. tjedna treba dati anti-D imunoglobulin u dozi od 120 µg, a ako je trajanje trudnoće duže od 12. tjedana, u dozi od 300 µg.
- Anti-D imunoglobulin treba dati svakoj nesenzibiliziranoj RhD negativnoj ženi kod molarne trudnoće.
- Kod invazivne dijagnostike (amniocenteza, kordocenteza i sl.), potrebno je svakoj nesenzibiliziranoj Rh-D negativnoj trudnici dati anti-D imunoglobulin u dozi od 300 µg. Kod biopsije korionskih resica prije 12. tjedna trudnoće daje se anti-D imunoglobulin u dozi od 120 µg, a ukoliko je zahvat izveden nakon 12. tjedna, dozu je potrebno povisiti na 300 µg.
- Kod abrupcije, krvarenja zbog placente previje ili traume trbuha, potrebno je kvantificirati fetomaternalno krvarenje kako bi se eventualno korigirala doza anti-D imunoglobulina. Za svakih 0.5 mL fetalnih eritrocita potrebno je dati dodatnih 10 µg anti-D imunoglobulina.

Nažalost, sve ove profilatičke mjere se ne primjenjuju u nas u potpunosti.

Zaključak

Napredak u dijagnostici, mjerenjem maksimalne brzine protoka krvi u središnjoj moždanoj arteriji i liječenju (pomoću IUIVT) Rh imunizacije, kao i provođenje adekvatne prevencije, uvelike su smanjili perinatalnu smrtnost uvjetovanu ovom bolešću. Sa zanimanjem se očekuju rezultati selektivne imunomodulacije.

Literatura

1. Matijević R, Grgić O, Klobučar A, Misković B. Diagnosis and management of Rh alloimmunisation. A retrospective analysis of a 5 year period. *Fetal Diagn Ther* 2005;20:391–401.

2. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Munson ML. Births: Final data for 2003. *Natl Vital Stat Rep* 2005;54:1–116.

3. Nicolaides KH, Soothil PW, Clewell W, Rodeck CH, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet* 1988;I:1073–5.

4. Chitkara U, Wilkins I, Lynch L, Mehalek K, Berkowitz RL. The role of sonography in assessing severity of fetal anaemia in Rh and Kell- isoimmunised pregnancies. *Obstet Gynecol* 1988;71:393–7.

5. De Vore GR, Mayden K, Tortora M et al. Dilatation of the umbilical vein in rhesus fetal anaemia: A predictor of severe disease. *Am J Obstet Gynecol*, 1981;141:(4)464–6.

6. Reece EA, Gabrielli S, Abdalla M et al. Reassessment of the utility of fetal umbilical vein diameter in the management of isoimmunisation. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:937.

7. Oepkes D, Meerman RH, Vandenbussche FP, Van Kamp IL, Kok FG, Kanhai HH. Ultrasonographic fetal spleen measurements in red blood cell alloimmunised pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:121–8.

8. Nicolaides KH, Fontanarosa M, Gabbe SG, Rodeck CH. Failure of ultrasonographic parameters to predict the severity of fetal anaemia in rhesus isoimmunisation. *Am J Obstet Gynecol* 1988;58:920.

9. Nicolaides KH, Rodeck CH. Maternal serum anti-D antibody concentration and assessment of rhesus isoimmunisation. *Br Med J* 1992;304(6835):1155–6.

10. Queenan JT, Tomai TP, Ural SH, King JC. Deviation in amniotic fluid optical density at a wavelength of 450 nm in Rh-immunized pregnancies from 14 to 40 weeks of gestation: a proposal for clinical management. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1370–6.

11. Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity: is it the standard care for the diagnosis of fetal anemia? *J Ultrasound Med* 2005;24:697–702.

12. Mari G, Deter RL, Carpenter RL et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunisation. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000;342:9–14.

13. Divakaran TG, Waugh J, Clark TJ, Khan KS, Whittle MJ, Kilby MD. Noninvasive techniques to detect fetal anemia due to red blood cell alloimmunisation: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2001;98:509–17.

14. Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, Windrim R, Kingdom J, Beyene J, et al. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med* 2006;355:156–64.

15. Pereira L, Jenkins TM, Berghla V. Conventional management of maternal red cell alloimmunisation compared with management by Doppler assessment of middle cerebral peak systolic velocity. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(4):1002–6.

16. Abel DE, Grambow SC, Brancazio LR, Hertzberg BS. Ultrasound assessment of the fetal middle cerebral artery peak systolic velocity: A comparison of the near-field versus far-field vessel. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:986–9.

17. Sallout BI, Fung KF, Wen SW, Medd LM, Walker MC. The effect of fetal behavioral states on middle cerebral artery peak systolic velocity. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1283–7.

18. Zimmerman R, Carpenter RJ, Durig P, Mari G. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle

cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunisation: a prospective multicentre trial with intention-to-treat. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:746–53.

19. Liley AW. Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease. *Br Med J* 1963;2:1107–9.

20. Sokol ML, MacGregor SN, Pielet BW, Tamura RK, Sabbagha RE. Percutaneous umbilical transfusion in severe rhesus isoimmunisation: resolution of fetal hydrops. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1369–75.

21. Weiner CP, Robillard JE. Effect of acute intravascular volume expansion on human fetal prostaglandin concentrations. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1494.

22. van Kamp IL, Klumper FJCM, Bakkum RSLA, Oepker D, Meermann RH, Scherjon SA, Kanhai HH. The severity of immune hydrops is predictive for fetal outcome after intrauterine treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:668–73.

23. Latin V. Rhesus imunizacija U: A. Kurjak i sur. (ur.): Ginekologija i perinatologija II, Golden Time, Varaždinske toplice, 1995;444–60.

24. Whitecar PW, Farb R, Subramanyam L, Dorman K, Balu RB, Moise KJ. Paternal leukocyte alloimmunisation as a treatment for hemolytic disease of the newborn in a rabbit model. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:977–80.

25. Hall AM, Cairns LS, Altmann DM, Barker RN, Urbaniak SJ. Immune responses and tolerance to the RhD blood group protein in HLA- transgenic mice. *Blood* 2005;105:2175–9.

26. Mollinson PL, Engelfriet CP, Contreras M. Haemolytic disease of the fetus and newborn. In: *Blood Transfusion in Clinical Medicine*. 10th Edition. Blackwell Science 1997;414.

27. Fung Kee Fung K, Eason E, Crane J, Armson A, De La Ronde S, Farine D, Keenan- Lindsay L, Leduc L, Reid GJ, Aerde JV, Wilson RD, Davies G, Desilets VA, Summers A, Wyatt P, Young DC. Maternal-Fetal Medicine Committee, Genetics Committee. Prevention of Rh alloimmunisation. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25(9):765-73.

28. Use of anti-D Immunoglobulin for Rh prophylaxis, RCOG Guideline, 2002.

Članak primljen: 24. 03. 2009.; prihvaćen: 29. 05. 2007.

Adresa autora: Doc. dr. Ratko Matijević, Klinika za ginekologiju i porodništvo Opće bolnice Sveti Duh, Sveti Duh 64, 10 000 Zagreb; e-mail: rmatijev@mef.hr

* * *

**VIJESTI
NEWS**

**Hrvatski liječnički zbor – Hrvatsko društvo za ginekološku endoskopiju
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu**

organizira

**10. HRVATSKI POSLIJEDIPLOMSKI TEČAJ
GINEKOLOŠKE KIRURGIJE I ENDOSKOPIJE I. KATEGORIJE
S MEĐUNARODNIM SUDJELOVANJEM
»KURT SEMM«**

Zabok, Opća bolnica, 1.–5. lipnja 2009.

Prijava sudjelovanja:

Hrvatski liječnički zbor, Hrvatsko društvo za ginekološku endoskopiju, Šubićeva 9, 10 000 Zagreb.
Doc. dr. sc. Miroslav Kopjar, tel.: 091 424 0007; fax: 01 485 4671; E-mail: miroslav.kopjar@zg.t-com.hr;
www.hdge-hr.com

Kotizacija tečaja: 7.900,00 kn

U program je u četvrtak 4. lipnja 2009. godine u 08,00^h uključen i simpozij s međunarodnim sudjelovanjem
»Kontraverze u minimalno invazivnoj ginekološkoj kirurgiji«

Kotizacija simpozija: specijalisti 700,00 kn ; specijalizanti 500,00 kn

Uplate na: Medicinski fakultet Zagreb, Šalata 3B; Broj računa: 2340009-1110024619/Poziv na broj 2035

Smještaj polaznika: hotelski

Tečaj, I. kategorije, bit će bodovan prema pravilniku HLK.